

# مراحل الانجاب عبر مختلف مراحل العمر ومخاطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية لدى النساء

C. A. Stuenkel

قسم الطب، قسم الغدد الصماء والتمثيل الغذائي، كلية الطب في " جامعة كاليفورنيا، سان دييغو، لا جولا، كاليفورنيا، الولايات المتحدة الأمريكية

## الكلمات الرئيسية

مخاطر أمراض القلب والأوعية الدموية؛ فترة الإنجاب؛ نتائج الحمل غير المرغوب فيه؛ سن اليأس؛ الإستروجين

## الاتصال

سينثيا آيه ستونكل، قسم الطب، قسم الغدد الصماء والتمثيل الغذائي، كلية الطب في جامعة كاليفورنيا، سان دييغو، لا جولا، كاليفورنيا، الولايات المتحدة الأمريكية؛  
castuenkel@health.ucsd.ed"

قامت بترجمتها : 1.د.راندا مصطفى أستاذ الفسيولوجيا الاكلينيكيه ورئيس جمعيه سن الامل المصريه

## ملخص

تعد أمراض القلب والأوعية الدموية السبب الرئيسي للوفاة بين النساء في جميع أنحاء العالم المتقدم والنامي. بالإضافة إلى العوامل التقليدية لخطر الأمراض القلبية والوعائية، تم الاعتراف بعدد من الأحداث الإنجابية.

هدف هذه الورقة البيضاء، التي أصدرتها الجمعية الدولية لسن اليأس بالتعاون مع يوم السن الياسي العالمي 2023، هو تسليط الضوء على الأحداث الإنجابية للإناث من حيث المخاطر القلبية والوعائية المحتملة ومراجعة التوصيات لتقليل هذا الخطر.

تتعلق الأحداث الرئيسية التي تمت مناقشتها بدورة الحيض، ونتائج الحمل السلبية، وعلاج سرطان الثدي، وسن اليأس. تحتوي كل من هذه الفئات على عدد من التحولات التي تم إظهارها في الدراسات المراقبة بأنها مرتبطة بزيادة مخاطر الأمراض القلبية والوعائية.

في الرعاية السريرية الحالية، تم تشجيع التعرف على هذه الأحداث الإنجابية حتى يمكن إبلاغ المرضى وتحفيزهم على المشاركة في الوقاية الأولية من أمراض القلب والوعائية في مرحلة حياتهم الأولى بدلاً من النظر إليها بشكل متأخر.

تم تصميم خيارات الرعاية المستهدفة بشكل خاص مع فرق متخصصة لتعزيز النجاح في تحديد المخاطر والفحص والكشف المحتمل عن أمراض القلب والوعائية وعلى النحو الأمثل، الوقاية الأولية أو الثانوية من أمراض القلب والوعائية. يترتب على تعزيز صحة القلب والأوعية الدموية للنساء آثار واسعة النطاق عليهن أنفسهن وعائلاتهن وذريتهن.

حان الوقت لجعل صحة القلب والأوعية الدموية للنساء أولوية.

## مقدمه

على الرغم من التقدم في التشخيص والعلاج، فإن أمراض القلب والأوعية الدموية تزال السبب الرئيسي للوفيات بين النساء في جميع أنحاء العالم المتقدم والنامي. وفقاً للاتحاد العالمي للقلب فإن أمراض القلب والأوعية الدموية، بما في ذلك أمراض القلب والسكتة الدماغية، هي الأكثر شيوعاً من بين الأمراض غير المعدية عالمياً، وتسبب ما يقرب من 20.5 مليون وفاة، يحدث أكثر من ثلاثة أرباعها في الدول ذات الدخل المنخفض والمتوسط. تتسبب أمراض القلب والأوعية الدموية في وفاة 35% من النساء كل عام - أكثر من 13 مرة معدل سرطان الثدي وأكثر من جميع أنواع السرطانات مجتمعة.

في عام 2021، حددت لجنة النساء وأمراض القلب التابعة لمجلة لانسيت المهمة بتخفيض العبء العالمي لأمراض القلب والأوعية الدموية في النساء بحلول عام 2030. أكد هذا الفريق الدولي أن "أمراض القلب والأوعية الدموية لا تزال غير مدروسة وغير معترف بها ولا يتم تشخيصها ولا يتم علاجها بشكل كاف".

كان أحد أهدافهم هو إثارة الوعي العالمي بالاختلافات المرتبطة بالجنس والنوع في أمراض القلب والأوعية الدموية. في العام التالي، أصدرت الجمعية الأمريكية للقلب نداء لزيادة الوعي بأمراض القلب والأوعية الدموية عند النساء. كانت إحدى الأولويات الأساسية لكلا المجموعتين هي تباطؤ الانخفاض الملموس في وفيات أمراض القلب والأوعية الدموية الملاحظ خلال الأربعة عقود الماضية، بما في ذلك أمراض القلب التاجية والسكتة الدماغية.

## الحاجة إلى زيادة الوعي

تراجعت درجة إدراك المخاطر، وهي العامل الأساسي المرتبط بالامتثال لتوصيات الوقاية من أمراض القلب والأوعية الدموية، بين النساء.

في عام 2019، كانت النساء أقل بنسبة 74% في التعرف على أمراض القلب كسبب رئيسي للوفاة مقارنة بعقد من الزمان سابق، وكانت أكثر من ضعفي (16.5% مقابل 7.9%) في التعرف على سرطان الثدي بدلاً من أمراض القلب كسبب رئيسي للوفاة.

يمكن تقسيم عوامل المخاطر لأمراض القلب والأوعية الدموية في النساء إلى ثلاث فئات: عوامل المخاطر المعترف بها بشكل جيد، وعوامل المخاطر المتعرف عليها بشكل غير كاف، وعوامل المخاطر الخاصة بالجنس للإناث.

العوامل المعترف بها بشكل جيد هي الأكثر شيوعًا كأهداف العلاج الطبي وتعديلات نمط الحياة. وتشمل الحالات الطبية - ارتفاع ضغط الدم واضطرابات الدهون في الدم والسكري - بالإضافة إلى قضايا ذات صلة بنمط الحياة - السمنة والنظام الغذائي غير الصحي ونمط الحياة السلبي والتدخين أو استخدام التبغ.

ارتفاع ضغط الدم هو "العامل الرئيسي العالمي للخطر لأمراض القلب والأوعية الدموية وهو العبء الصحي الأكثر جدية والأكثر إهمالًا في النساء". يواجه النساء خطرًا أعلى للإصابة بالذبحة الصدرية الحادة المرتبطة بارتفاع ضغط الدم واضطرابات الدهون في الدم والسكري من الرجال.

السمنة هي العامل الأكثر أهمية الذي يمكن تعديله من عوامل المخاطر لارتفاع ضغط الدم ويسهم بشكل كبير في الوفيات بين النساء.

العوامل المستهدفة بشكل غير كافي تشمل العوامل النفسية والاجتماعية والتي تشكل مخاطر (الاكتئاب والقلق)؛ الإساءة والعنف الزوجي (الذي يسبب الإجهاد المزمن)؛ الوضع الاجتماعي والثقافي والفقر والعرق؛ القدرة المنخفضة على الفهم الصحي؛ والعوامل البيئية المحيطة (تلوث الهواء).

وقد تم تسليط الضوء في السنوات الأخيرة على العوامل المحددة جنسيًا. وتشمل هذه عوامل الخطر المتعلقة بالجنس الأنثوي مثل سن اليأس المبكر، مرض السكري الحلمي، اضطرابات ارتفاع ضغط الدم خلال الحمل، الولادة السابقة لأوانها، متلازمة تكيس المبايض، واضطرابات الالتهاب النظامي والمناعة الذاتية.

يمكن أن تختلف عرض حالات متلازمة الشريان التاجي الحاد بين الرجال والنساء، على الرغم من أن معظمهم يعانون من ألم الصدر التقليدي أو اضطرابات الصدر. وربما تشمل الأعراض التي يعاني منها النساء آلام الصدر غير التقليدية، وضيق التنفس، والضعف، والتعب، والاضطرابات الهضمية (8).

وفي دراسة حديثة، نساء قليلات ادركن بوضوح هذه الأعراض الكلاسيكية، مثل ألم الصدر والخدر وألم الفك أو التوتر في الصدر، باعتبارها علامات شائعة على الاحتشاء القلبي والنوبة القلبية (7). ويساهم انكار الاعتراف بالأعراض وتأخر البحث وتلقي الرعاية في استمرار حدوث الاختلافات (4). وتظل حالات عدم المساواة في الرعاية الصحية، والتي كانت موجودة في التسعينيات، قائمة حتى اليوم.

كانت النساء سن 65 بين المرضى الذين يعانون من متلازمة الشريان التاجي الحاد. عامًا أقل احتمالًا لتحقيق أوقات الباب إلى البالون داخل الهدف الزمني البالغ 90 دقيقة (4).

كانت النساء اللاتي يعانين من نفس التاريخ السريري للرجال أقل احتمالًا لإحالتهم للقسطرة القلبية. كانت معدلات الوفيات أعلى بين النساء، وخاصةً في الأعمار الأصغر، بين المرضى الذين يعانون من الإصابة بنوبة قلبية مع انسداد شرايين التاجية.

وكان معدل الوفيات داخل المستشفى أعلى بين النساء بعد إجراء إجراءات إعادة التروية.

وكانت النساء اللاتي يعانين من السكتة الدماغية الإسمية أقل احتمالاً لنقلهن إلى المستشفى عن طريق خدمات الطوارئ، وأقل احتمالاً لتلقي الصور الطبية داخل الهدف الزمني البالغ 25 دقيقة، وأقل احتمالاً لتلقي عامل تفعيل البروتين النسيجي خلال الهدف الزمني البالغ 2 ساعة (4).

20% من المتدربين الطبيين في مرحلة ما بعد التخرج أفادوا بعدم وجود تدريب أو تدريب ضئيل في المفاهيم الطبية القائمة على الجنس.

يجب أن تؤكد التعليمات السريرية على عوامل الخطر الخاصة أو السائدة بشكل رئيسي في النساء. يتطلب التعاون بين التخصصات الطبية. يتطلب البحث والمشاركة المجتمعية والدفاع عن السياسات العامة والتدخلات التشريعية.

يتعين على حملات التوعية التأكيد على الفوائد الواسعة المتنوعة للوقاية وتحسين الصحة القلبية على مدى الحياة. إن هذه المهام الطموحة والتحديات هي معترف بها عالميًا (3).

### عوامل الخطر الخاصة في النساء

عند النظر في عمر المرأة، يحدث النوبة القلبية والسكتة الدماغية عادةً في سن الـ 70 عامًا أو أكثر. ومع ذلك، يمكن اعتبار العقود السابقة فترة "نافذة" لتحديد ومكافحة عوامل الخطر الفريدة (9).

خلال السنوات الخمس الماضية، ازداد الاهتمام بالفروق الجنسية في أمراض القلب والأوعية الدموية، مع تحديد عدد متزايد من العوامل الخاصة بالجنس للمساعدة في التعرف على خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية لدى النساء (الجدول 1)(10-17).

تم إثبات الروابط الوراثية بين اضطرابات الأيض القلبي والوعائي وعوامل الخطر الخاصة بالجنس (18). إن دمج عوامل الخطر الخاصة بالنساء في التقييم الكمي للخطر عبر فترة العمر ضروري (4).

إلى جانب عوامل الخطر التقليدية، تعترف WHF بارتفاع ضغط الدم أو السكري أثناء الحمل والانقطاع الدوري للدورة الشهرية كعوامل خطر لأمراض القلب والأوعية الدموية (2).

تم الاعتراف رسميًا من قبل AHA و ACC (American College of Cardiology) بأن تاريخ الإصابة بارتفاع ضغط الدم أثناء الحمل والانقطاع المبكر للدورة الشهرية (العمر أقل من 40 عامًا) هما عوامل تعزيز الخطر (19)، ولكن لم يتم تضمين الخطورة الخاصة بالجنس في أي حسابات تقييم الخطر الرسمية بعد.

بالتعاون الهدف من هذه الورقة البيضاء، التي أصدرتها الجمعية الدولية لسن اليأس مع يوم سن اليأس العالمي 2023، هو إبراز الأحداث التناسلية الأنثوية من حيث المخاطر القلبية الوعائية المحتملة ومراجعة التوصيات لتقليل مخاطر الأمراض القلبية والوعائية لدى النساء .

وعلى الرغم من الاعتراف بأن ورقة جمعيه انقطاع الطمث العالمية البيضاء تركز على سن اليأس وما بعد سن اليأس، إلا أن التركيز في هذه الورقة البيضاء تم اختياره بسبب الأدلة المقنعة الناشئة التي تشير إلى أن صحة القلب والشرايين لدى النساء في منتصف العمر وما بعده يعكس الأحداث التناسلية على مدار حياتهن. ويتم مناقشة عدد من الأحداث التناسلية، بما في ذلك تلك المتعلقة بالدورة الشهرية، والنتائج السلبية للحمل، وعلاج سرطان الثدي، وسن اليأس.

### الدورة الشهرية

في عام 2006، أصدرت الكلية الأمريكية لأمراض النساء والتوليد (ACOG) رأي لجنة بعنوان "الحيض في الفتيات والمراهقات: استخدام الدورة الشهرية كعلامة حيوية"، وكان الجوهر في ذلك هو أنه بمجرد بدء الفتيات في الحيض، يجب على الأطباء أن يسألوا في كل زيارة عن اليوم الأول للدورة الشهرية السابقة ونمط النزيف. من خلال تضمين تقييم الدورة الشهرية كـ "علامة حيوية"، يتم تعزيز أهمية الحيض في الصحة العامة. يمكن أن يحسن تحديد أنماط الحيض غير الطبيعية في المراهقة من التعرف المبكر على مخاطر صحية للبالغين المحتملة. تشمل خصائص الدورة الشهرية المرتبطة بمخاطر القلب والأوعية الدموية الحيض المبكر أو المتأخر أو الغير منتظم، متلازمة تكيس المبايض مع الاخذ في الاعتبار مخاطر منع الحمل الهرموني(11).

### الدورة الشهرية المبكرة

تتضمن جميع المناقشات الخاصة بعوامل الخطر الجنسية لأمراض القلب والأوعية الدموية بشكل افتراضي الدورة الشهرية المبكرة أو السابقة لأوانها، والتي يعرفها البعض بأنها أقل من سن 12 عامًا والبعض الآخر بأنها أقل من أو يساوي سن 10-15 عامًا.

في دراسة صحة الممرضات، بلغت نسبة خطر الأمراض القلبية والأوعية الدموية المعدلة متعددة المتغيرات للدورة الشهرية المبكرة التي تقل عمرها عن 10 سنوات 1.22 (1.09-1.36) (21).

في مراجعة مظلمة لـ 33 دراسة، بلغ معدل الخطر (HR) لأمراض القلب والأوعية الدموية المركبة (1.15 95% فاصلة ثقة (CI) (22) (1.02-1.28) (الجدول 2).

يرتبط الدورة الشهرية المبكرة بتطور متلازمة الأيض وزيادة في مؤشر كتلة الجسم (BMI) والدهون الداخلية (15).

### عدم انتظام دورة الحيض بين مرحلة الإنجابية

تمت دراسته في دراسة صحة الممرضات وأظهرت ارتباطها بالوفاة المبكرة (أقل من 70 عامًا) 23. في أكثر من 24 عامًا من المتابعة، أفادت 79,505 امرأة قبل انقطاع الطمث، لا تعاني من أمراض القلب والأوعية الدموية أو سرطان أو مرض السكري، بطول وانتظام دوراتهن الشهرية. وتشمل النتائج جميع الوفيات المبكرة (أقل من 70 عامًا) بسبب جميع الأسباب والأسباب المحددة.

كان الذين كانت دوراتهم غير منتظمة أو مفقودة دائمًا عرضة لزيادة خطر الوفاة المبكرة (<70 عامًا) بسبب أمراض القلب والأوعية الدموية والسرطان. مع تقارير عدم انتظام دورة الحيض أو الغياب في سن 14-17 عامًا، كان خطر الوفاة المبكرة مرتفعًا (نسبة الخطر 1.22 (RR) ؛  $p = 0.006$  في النماذج المتعددة العوامل الخطر، ولعدم انتظام دورة الحيض في سن 18-22، زادت المخاطر 1.39 (RR) ؛  $p = 0.004$ ، ولعدم انتظام دورة الحيض في الفترة العمرية بين 29 و 46 عامًا، تم تسجيل أعلى خطر للوفاة المبكرة 1.50 (RR) ؛  $p = 0.001$  23. استمر الخطر المرتفع بشكل كبير على الوفاة المبكرة بعد التعديل لمؤشر كتلة الجسم والنشاط البدني والعوامل النمطية واستبعاد النساء اللواتي يعانين من زيادة نمو الشعر الزائد وعلامات واضحة لمتلازمة المبايض المتعددة (23).

### متلازمة المبايض المتعددة الكيسات

يعكس الإمكانية المتعلقة بخطر الأمراض القلبية والوعائية لدى النساء المصابات بمتلازمة المبايض المتعددة الكيسات تطور متكرر في متلازمة الأيض ومكوناتها (فرط الأندروجينية، السمنة، مقاومة الأنسولين، اضطرابات الدهون بالدم، وارتفاع ضغط الدم) مع وجود أدلة على وجود أمراض القلب والأوعية الدموية السريرية وغير السريرية (24).

في تحليل نظري لدراسات السلسلة، بلغ نسبة الاحتمال لمرض القلب الناجم عن تخثرات الدم (2.77) 95% معدل ثقة (25). (2.12-3.61) (CI) ومع ذلك، توصلت ورشة عمل المعهد الوطني للقلب والرئة والدم للعام 2021 إلى أن الأدلة المتعلقة بالعلاقات المستقلة بين متلازمة المبايض المتعددة الكيسات وأمراض القلب والأوعية الدموية كانت غير محددة للغاية. على النقيض من ذلك، يوصي الدليل الدولي لإدارة متلازمة المبايض المتعددة الكيسات لعام 2023 بأن تشمل متلازمة المبايض المتعددة

الكيسات كعامل خطر لأمراض القلب والأوعية الدموية في أدوات تقييم المخاطر(26) ، ويجب اعتبار النساء المصابات بمتلازمة المبيض المتعددة الكيسات عرضة لخطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية وربما الوفاة بسببها، ويجب تقييمهن لعوامل خطر أمراض القلب والأوعية الدموية. يجب إعطاء الأولوية لاستراتيجيات الوقاية.

### الإنقطاع الطمثي الوظيفي الناجم عن الغدة النخامية

إن مدى ارتباط الإنقطاع الطمثي الوظيفي الناجم عن الغدة النخامية (FHA) ، وهو طيف من الاضطرابات السريرية - افتقار حراري شديد (فرط التهاب الأعصاب)، أو استهلاك زائد للطاقة (ثلاثي الرياضة)، أو إنقطاع الطمث الناجم عن التوتر - بزيادة مخاطر الأمراض القلبية والأوعية الدموية غير مؤكد (28-29).

أظهرت نماذج القروود القريبة من البشرية التي يسببها التوتر إنعاشًا غير طبيعي لوعاء القلب وتصلبًا وريدًا مبكرًا (30). وأفاد تقرير تقييم متلازمة الذبحة الصدرية للنساء (WISE) عن عسر الأوعية الدموية في النساء المصابات بـ FHA. ويحتاج (30) المزيد من الدراسة لتأكيد مخاطر الأمراض القلبية والأوعية الدموية طويلة الأجل.

### وسائل منع الحمل المستندة إلى الهرمونات

كان ارتباط حبوب منع الحمل الفموية المبكر بزيادة مخاطر أمراض القلب والأوعية الدموية (الجلطات والسكتات الدماغية وأمراض القلب الناجمة) يعكس جرعات أعلى من الإيثينيل استراديول مما يتم وصفه حاليًا (<35 ميكروغرام وغالبًا ما يكون أقل من 20 ميكروغرام) (15) .

في تحليل حديث من بيوبانك في المملكة المتحدة، لوحظ زيادة خطر السكتة الدماغية (HR 2.49)؛ 95٪ CI 1.44-4.30 أساسًا خلال السنة الأولى من الاستخدام (32) .

توصيات تجنب حبوب منع الحمل تشمل النساء اللاتي يدخنّ ويزيد عمرهن عن 35 عامًا، أو اللاتي يعانين من ارتفاع ضغط الدم غير المسيطر عليه أو الثرومبوفيليا (15).

النساء اللاتي يعانين من الصداع النصفي لديهم زيادة في خطر السكتة الدماغية مع حبوب منع الحمل؛ تزيد النساء اللاتي يعانين من اضطرابات الدهون في الدم من مخاطر الإصابة بالجلطة القلبية والسكتة الدماغية (22).

النساء اللاتي لديهن تاريخ من ارتفاع ضغط الدم خلال الحمل ومن ثم استخدمن حبوب منع الحمل الفموية مزدوجة كان لديهن خطرًا أعلى للإصابة بالجلطة القلبية وجلطة الدم الوريدية (VTE) من المستخدمين الذين لم يشاركوا في ذلك التاريخ (33).

بالنسبة للنساء اللاتي يعانين من أمراض القلب والأوعية الدموية أو النساء اللاتي لديهن مخاطر أساسية مرتفعة للإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية، فإن الخيارات الطويلة المدى للتحكم في الحمل والخيارات التي تحتوي على البروجستين تفضل (14).

قد تؤثر البروجستينات بشكل مستقل على صحة الأوعية الدموية (34).

يبدو أن خطر الجلطات الدموية يكون أقل مع حبوب منع الحمل التي تحتوي على نورجستريل أو ليفونورجستريل مقارنة بتلك التي تحتوي على ديسوجستريل أو جيستودين؛ قد يكون الخطر أعلى مع دروسبيرين(35). يستحق السؤال عما إذا كانت حبوب منع الحمل تشكل مخاطر أمراض القلب والأوعية الدموية طويلة الأمد أو فوائد محتملة دراسة إضافية(36).

## العقم

في دراسة مستقبلية لمجموعة من الممرضات في الدراسة الصحية للممرضات الثانية (عدد المشاركين = 103729) ، أفاد 27.6% من المشاركين بالعقم(37).

كان لديهم مخاطر أكبر للإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية) معدل الخطر 1.13 ؛ 95% (1.01-1.26 CI، وخاصةً في حالة وجود تاريخ سابق للعقم في سن مبكرة ( $\geq 25$  عامًا)) معدل الخطر 1.26 ؛ 95% (1.09-1.46 CI) وكانت أسباب العقم تتمثل في الغالب في اضطرابات التبويض) معدل الخطر 1.28 ؛ 95% (1.05-1.55 CI) أو التهابات الرحم (معدل الخطر 1.42 ؛ 95% (1.09-1.85 CI) لم يتم التحدث عن أي معلومات حول وجود متلازمة تكيس المبايض أو الاحتياطي المبيضي المختل أو الأدوية المستخدمة لتحفيز التبويض أو وجود التهاب.

وفي متابعة مستقبلية للمبادرة الصحية للمرأة، كان وجود تاريخ سابق للعقم في البداية يرتبط بزيادة خطر الإصابة بالقصور القلبي الاحتفاضي بشكل خاص) معدل الخطر 1.27  $p = 0.002$  (38) وحدث هذا بصورة مستقلة عن العوامل التقليدية للخطر القلبي والأوعية الدموية.

يجب الإشارة إلى أن مضاعفات الدورة الدموية المحيطية (ارتفاع ضغط الدم الحلمي ، والقصور القلبي ، واضطرابات النظم القلبية ، والسكتة الدماغية ، والتهاب الرئة ، وانسداد الأوردة الدموية) قد تم الإبلاغ عن حدوثها عند تحقيق الحمل من خلال تقنية التلقيح المساعد (39) .

## نتائج الحمل السلبية

في عام 2018، دعم قادة ACOG و AHA التعاون في تحديد المخاطر وتقليل أمراض القلب والأوعية الدموية لدى النساء (40). النتائج السلبية للحمل - ضغط الدم الارتفاعي خلال الحمل، السكري الحلمي، النمو الصغير للعمر الجنيني، الوزن المنخفض عند الولادة، التأخر في النمو، والولادة المبكرة - تحدث بشكل أكثر شيوعًا لدى النساء اللواتي تعرضن لعوامل خطر قبل الحمل - ارتفاع ضغط الدم، عدم تحمل الجلوكوز، ارتفاع نسبة

الدهون في الدم، والسمنة. جميع النتائج السلبية للحمل تشير إلى مخاطر مستقبلية لأمراض القلب والأوعية الدموية(41).

أجريت مراجعة مظللة لدراسة الارتباط بين العوامل التكاثرية للنساء الشابات وأحداث أمراض القلب والأوعية الدموية في المستقبل (22). شملت المراجعة 24 تحليلاً ذا صلة وثمانى مراجعات منهجية مع متوسط متابعة المرضى لمدة 8-10 سنوات، وقيمت الارتباط بين العوامل المتعلقة بالخصوبة والنتائج السلبية للحمل وأحداث أمراض القلب والأوعية الدموية في المستقبل (نتائج قلبية وأوعية دموية مجتمعة، أمراض القلب الناجمة عن نقص التروية الدموية، أمراض الشرايين الطرفية، السكتة الدماغية، والقصور القلبي). عانت النساء اللواتي تعرضن لارتفاع ضغط الدم خلال الحمل المتكرر من أعلى مخاطر - زيادة بنسبة 3 أضعاف في القصور القلبي الاحتقاني. كان ضغط الدم الارتفاعي خلال الحمل مرتبطاً بزيادة بنسبة 2 مرة في مخاطر النتائج القلبية والأوعية الدموية المجتمعة، بما في ذلك أمراض القلب الناجمة عن نقص التروية الدموية والسكتة الدماغية.

كان ارتفاع ضغط الدم خلال الحمل، وفصل المشيمة، والإجهاد المتكرر مرتبطاً بزيادة بنسبة 1.5-1.9 مرة في المخاطر. كما أن انخفاض سن الحيض والولادة المبكرة ومتلازمة تكيس المبايض زادت المخاطر بمقدار أقل من 1.5 مرة.

في تحليل آخر، ترتبط اضطرابات ارتفاع ضغط الدم في الحمل الأول بزيادة ملحوظة في خطر الأمراض القلبية والوعائية (الذبحة الصدرية أو السكتة الدماغية). (HR 1.6)42 عند التمييز بين مرض الحمل الارتفاعي وارتفاع ضغط الدم الحمل، كان مرض الحمل الارتفاعي يرتبط بزيادة 2.2 مرة في خطر الذبحة الصدرية، في حين كان ارتفاع ضغط الدم الحمل يرتبط بزيادة 1.6 مرة في خطر السكتة الدماغية(42). وتشمل الآليات الفيزيولوجية المحتملة التي تربط اضطرابات ارتفاع ضغط الدم في الحمل بالأمراض القلبية والوعائية اضطراب الوظيفة البطانية والالتهاب(14). وأظهر تحليل تحويل عشوائي مندلي أن أي اضطراب ارتفاع ضغط الدم في الحمل يرتبط بأمراض القلب والشلل الدماغي الناجم عن تقلص الأوعية الدموية(43). ولفهم مدى مخاطر الحمل بشكل أفضل، تم تسليط الضوء مؤخراً على دورة الحياة بين الأجيال، مما يلفت الانتباه إلى آثار الحمل التي تترتب على الجنين نتيجة تجربة الأم(44). وقد كشف استعراض للسجلات الصحية الوطنية الدنماركية أن الأشخاص الذين ولدوا من أمهات لديهن اضطرابات ارتفاع ضغط الدم في الحمل لديهم خطر مرتفع للإصابة بالسكري(45).

تمثل تاريخ النتائج السلبية للحمل تحدياً خاصاً. واعترافاً بالحاجة إلى التعاون بين أطباء القلب وأطباء النساء والتوليد لتعزيز تحديد المخاطر والحد من أمراض القلب والأوعية الدموية (40)، تم اقتراح التركيز على الإرشاد قبل الحمل والمراقبة خلال الحمل والتخطيط المدروس للولادة والمتابعة الطويلة في فترة ما بعد الولادة مع الرعاية متعددة التخصصات المناسبة(44)(46-49).

في الولايات المتحدة، حيث تعد معدلات وفيات الأمهات من بين الأعلى في البلدان المتقدمة، أنشأت بعض المراكز الأكاديمية وحدات القلب والتوليد لتسهيل تحقيق هذه الأهداف 46 ، وهي إجراء يحظى بتأييد لجنة مجلة لانست (3).

## سرطان الثدي

يشارك سرطان الثدي و امراض القلب والاعيه الدمويه في عوامل الخطر: العمر والنظام الغذائي والتاريخ العائلي واستهلاك الكحول واستبدال الهرمونات والسمنة / الوزن الزائد والنشاط البدني واستخدام التبغ (50).  
على الرغم من أن سرطان الثدي ليس من معالم الإنجاب بحد ذاته ، إلا أن العلاج يعرقل في كثير من الأحيان وظيفة الإنجاب ويعرض إنتاج الهرمونات المبيضية للخطر.

مجال القلب والأورام قد ظهر كوعيد سريري للتوعية بالآثار القلبية البعيدة المدى لسرطان نفسه وعلاجات السرطان التي تم تقديمها. في مجموعة من سجل السرطان للمراقبة والوبائيات والنتائج التي تضمنت النساء اللواتي تلقين العلاج النهائي لسرطان الثدي المحدد الموقع وكنّ حياتهن 5 سنوات بعد التشخيص الأولي، كانت حدوث الوفيات غير المرتبطة بسرطان الثدي أكثر بمقدار سبعة مرات من حدوث الوفيات المرتبطة بسرطان الثدي.

أما الأمراض القلبية والأوعية الدموية فقد كانت السبب الأكثر شيوعًا حيث أثرت على 30% (51) . عند النظر إلى علاجات السرطان - العلاج الكيميائي والعلاج الإشعاعي والعلاج الهرموني - يؤثر كل واحد بشكل مختلف على مخاطر القلب والأوعية الدموية. يساهم العلاج الكيميائي في الفشل المبيضي المستحث، في حين يساهم العلاج بمثل أنثراسيكلين والتراستوزوماب بشكل مباشر في إصابة القلب وزيادة مخاطر الفشل القلبي الاحتقاني (50).

يزيد العلاج الإشعاعي (RT) لجدار الصدر من الأمراض القلبية الناجمة عن نقص الأكسجين وإصابات الصمامات والعضلة القلبية 11,50,52,53.

في دراسة WE CARE لسرطان البيئي والوبائيات والإشعاعات للنساء الصغيرات سن (<55) مع سرطان الثدي، كان العلاج بالإشعاع الجانب الأيسر مرتبًا بزيادة ملحوظة بمقدار 2.5 مرة في حالات أمراض القلب والأوعية الدموية مقارنة بالعلاج بالإشعاع الجانب الأيمن (54).

في دراسة أخرى، كان فشل القلب والرجفان الأذيني / الرجفة الأذينية شائعًا في غضون عقد من الزمن بعد التشعيع (55).

في دراسة لمدة 5 سنوات من المملكة المتحدة تقارن معدلات حدوث حدث القلب والأوعية الدموية بعد بدء العلاج الهرموني) مثبتات الأروماتاز (AIs) مقابل التاموكسيفين، وكان معدل الإصابة بنوبة قلبية أو سكتة دماغية مماثل بين العلاجين، في حين ارتفع معدل الإصابة بالقصور القلبي بنسبة 86% والوفيات الناتجة عن الأمراض القلبية بنسبة 50% مع استخدام مثبتات الأروماتاز بدلاً من التاموكسيفين (52).

في تحليل منفصل، كانت الأحداث التجلطية هي السمة البارزة لمخاطر الأوعية الدموية مع علاجات محددة لمستقبلات الأستروجين المنتقية ، بينما كانت متلازمة الأيض وارتفاع ضغط الدم واضطرابات الدهون في الدم سائدة مع مثبطات الأروماتاز، وزادت معدلات حدوث الأحداث القلبية والأوعية الدموية.(56).

بالمخلص ، فإن الفحص والتعرف على عوامل خطورة الأمراض القلبية والأوعية الدموية وتعزيز السلوكيات الصحية هي الأولويات بالنسبة للنساء اللاتي يخضعن للعلاج من سرطان الثدي. يجب استمرار هذه الإجراءات للنساء اللاتي لديهن تاريخ من الإصابة بسرطان الثدي. يمكن أن يكون الإحالة للتقييم القلبي مناسبًا لمراقبة وظيفة القلب اعتمادًا على العلاجات المحددة وتطور الأعراض والعرض السريري ، وهي إجراء مؤيد من قبل لجنة لانسيت(3,50,53).

### سن انقطاع الطمث :

على عكس المعالم التناسلية المفصلة أعلاه التي يعاني منها بعض الأشخاص ، فإن السن الانقطاعي هو حدث عالمي للأشخاص القادرين على الإنجاب المولودين بالمبايض الذين يعيشون طويلًا.

يمكن اعتبار الانتقال إلى سن اليأس بوابة إلى النصف الثاني من الحياة ، وعلى هذا النحو ، فإنه يوفر فرصة لإعادة التقييم لنمط الحياة ، والتعرف على القلق الصحي الحالي والمحتمل ، وتشجيع نهج استباقي للرفاهية المستقبلية ، ولا سيما الرفاهية القلبية والوعائية (57).

وقد تم مؤخرًا التطرق إلى تعقيدات التغيرات القلبية والأیضية خلال الانتقال إلى سن اليأس. وتشمل أربعة جوانب رئيسية قد تؤثر على خطر أمراض القلب والأوعية الدموية ، وهي التغيرات في الصحة القلبية والأیضية ، وأعراض سن اليأس ، وعمر الإنجاب ، وعلاج هرمونات سن اليأس.

### التغيرات الصحية القلبية والأیضية

تحدث زيادة في انتشار متلازمة الأيض خلال انتقال سن اليأس ، يرافقها تصلب الشرايين الناشئة سريريًا (16,58) ، يحدث زيادة في الوزن (بسبب الشيخوخة) وإعادة توزيع الدهون كسمنة البطن (بسبب سن اليأس) بينما يزداد أيضًا النسيج الدهني الداخلي(58).

يحدث زيادة في مقاومة الأنسولين ، وتدهور في الملف الشحمي (زيادة في الليبوبروتين منخفض الكثافة والتريغليسيريدات) ، وتغيرات في تركيب العضلات الهيكلية و الأيض قد يساهم أيضًا في الملف الصحي المتعلق بالقلب والأوعية الدموية السيئة المرتبطة بانتقال سن اليأس (16,58).

### أعراض الأوعية الدموية

من بين متنوعة أعراض انتقال سن اليأس، يرتبط الخطر القلبي والأوعية الدموية بأعراض الأوعية الدموية واضطرابات النوم والاكنتاب. أظهرت الأدلة الطويلة المدى السابقة من دراسة النساء عبر الأمة (SWAN) أن الأنماط المختلفة لـ VMS تختلف عبر انتقال اليأس (59).

كان ارتفاع سمك البطانة الوسطى للشريان السباتي عند البدء المبكر لأعراض الأوعية الحركية، سواء كانت مستمرة أو تنخفض بعد سن اليأس، مرتبطًا بزيادة خطر أمراض القلب والأوعية الدموية (59).

تم تأكيد ارتباط مخاطر أمراض القلب والأوعية الدموية غير المريحة مع أعراض الأوعية الحركية بدءًا من النساء قبل سن اليأس (60). وأظهرت الدراسات أن النساء اللاتي يعانين من أعراض الأوعية الحركية لديهن وظيفة شريانية أسوأ، وترسبات أكثر في الأبهري، وترسبات أعلى في شريان التاجي، وسمك أعلى للبطانة المتوسطة للشريان السباتي، وفقدان للسيطرة العصبية على القلب، وعرضة للإصابة بالبدانة أو الزيادة في الوزن، وبداية أعراض الأوعية الحركية (بعمر يتراوح بين 40 و 53) (61).

وقد تم الإبلاغ عن ارتباطات بين أعراض الأوعية الحركية وخطر أمراض القلب والأوعية الدموية عبر عدة مجموعات بما في ذلك SWAN و WISE و Healthy Woman Study و MsHeart (61) والتحالف الدولي للتعامل مع الأحداث الصحية النسائية وأمراض الجهاز التنفسي المزمن (62).

الأعراض السابقة لظهور سن اليأس هي من بين أقوى المؤشرات للإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية السريرية لعدد من المتغيرات التي تم تقييمها - أقوى من عوامل خطر أمراض القلب والأوعية الدموية ومستويات هرمونات الستيرويد الجنسية (61).

كما حدد محققو SWAN خطرًا يصل إلى ضعفين تقريبًا لحدوث أحداث أمراض القلب والأوعية الدموية السريرية لدى النساء اللاتي يعانين من أعراض ساخنة متكررة وذلك لمدة عقدين (63).

قد تظهر الأعراض الساخنة المتكررة كعامل خطر جديد ومحدد للإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية لدى النساء (63). تشير الارتباطات المعروفة بالأعراض الساخنة المتكررة إلى وجود تاريخ لاضطرابات ارتفاع ضغط الدم الحلمي وسكري الحمل (64,65). لا يزال الأمر مجهولاً ما إذا كان علاج الأعراض الساخنة المتكررة سيققل من مخاطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية.

## فترة الإنجاب

تمتد فترة الإنجاب من بداية الدورة الشهرية إلى بداية سن اليأس بمدة تقريبية تبلغ 40 عامًا. بالنسبة للنساء اللاتي يتعرضن لسن اليأس قبل سن الأربعين، وتدوم فترة الإنجاب لديهن أقل من 30 عامًا، تزداد مخاطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية (11).

وقد تحدد تحليل للبيانات المجمعة من 15 دراسة مراقبة عبر خمس دول بما في ذلك 301438 امرأة زيادة مخاطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية لدى النساء اللاتي يتعرضن لسن اليأس قبل سن الأربعين(66). بلغ معدل الحدث 1000/4.1 شخص سنويًا؛ (95% CI 1.38–1.73) HR 1.55 ، مما يتوافق مع تقديرات من دراسات أخرى (22,67,68) وقد ترتبط فترة الإنجاب القصيرة بزيادة مخاطر الإصابة بأمراض القلب النقوي(21)، والقصور القلبي الاحتقاني(69)، والسكري(70) وما إذا كانت هذه الارتباطات تعكس أصولًا مشتركة (وراثية أو نمط حياة أو مخاطر بيئية) تؤدي إلى الشيخوخة المبكرة أم هي مجرد نتيجة لنقص الاستروجين المبكر فهذا موضوع بحث ونقاش نشط(71-73).

### العلاج الهرموني لمرحلة انقطاع الطمث

خلال الثمانينات، أفادت دراسات مراقبة عديدة بفوائد علاج الاستروجين على عوامل خطر الأمراض القلبية وعلامات بديلة لخطر الأمراض القلبية والنتائج السريرية للأمراض القلبية(74). أفادت دراسة تدخل الاستروجين والبروجستين بعد انقطاع الطمث (PEPI) بأن تأثيرات الأستروجين المجهرى المرتبط (CEE) وأسيئات المييدروكسي بروجستيرون (MPA) أو الميكرونيزيد بروجستيرون (MP) على عوامل خطر الأمراض القلبية تتراوح بين الحيادية والفائدة(75). ثم أجريت تجارب عشوائية محكمة في الهرمونات للنساء اللاتي تتراوح أعمارهن بين 50 و79 عامًا لتقييم الوقاية الثانوية (على سبيل المثال، دراسة HERS)(76) والأساسية (على سبيل المثال، مبادرة صحة المرأة، WHI)(77,78) من أمراض القلب والأوعية الدموية مع نتائج مخيبة للآمال. في دراسة WHI، تجاوزت المخاطر (النوبة القلبية والسكتة الدماغية والجلطات الوريدية وسرطان الثدي) الفوائد الوقائية (تخفيض خطر الكسور وسرطان القولون)(78). عند مقارنة نتائج تجارب CEE بمفردها مع تلك التي تم الجمع بينها (CEE بالإضافة إلى MPA)، كشفت نتائج متفاوتة لأحداث الأمراض القلبية وسرطان الثدي (المزيد من الأحداث مع العلاج المشترك ؛ أقل مع CEE بمفردها)(78). كشفت تحاليل إضافية عن فوائد البقاء على قيد الحياة للنساء الشابات اللاتي يتناولن CEE بمفردهم(79,80).

دراسة مظلة حديثة قيمت 60 مراجعة نظامية و 102 تحليلًا شاملاً للتجارب العشوائية و 38 تحليلًا شاملاً للدراسات المراقبة، أفادت بفوائد لعلاج الأمراض القلبية وفيات القلب مع العلاج بالأستروجين فقط، ولكن آثار العلاج الهرموني على السكتة الدماغية وحدوث أمراض القلب والأوعية الدموية سلبية(81).

تحليلات متدرجة لنتائج WHI حسب عقد العمر وسنوات مرور اليأس قدمت تقييمًا أكثر سريرية للمخاطر والفوائد (77,78) وبما أن النساء الأصغر سنًا (بين 50 و 59 عامًا)

أكثر عرضة للشعور بالأعراض المزعجة للانقطاع الحيضي ، فقد كان من المطمئن أن المخاطر كانت أقل من النساء اللاتي تزيد أعمارهن عن 60 عامًا (78).

يوصي معظم الخبراء بتقييم تدريجي لتقييم الملاءمة والسلامة للنساء اللواتي يفكرن في العلاج الهرموني لتخفيف الأعراض (57،82-58) ويشمل ذلك مراجعة الموانع ، والتقييم الموحد لمخاطر أمراض القلب والأورام الثديية ، والتأكد من حالة الرحم. بالنسبة للنساء اللواتي يرغبن في النظر في العلاج الهرموني ، يسمح عدم وجود موانع وانخفاض مخاطر أمراض القلب والأورام الثديية الأساسية بخيارات العلاج الهرموني الكاملة.

بالنسبة لأولئك الذين يعانون من مخاطر متوسطة لأمراض القلب والأوعية الدموية ، فإن علاجات الإستراديول الموضعية والبروجستيرون الميكرونييزي ، إذا لزم الأمر لحماية الرحم ، هي الأفضل. تحضر الإستراديول الموضعي له تأثير أقل على عوامل التجلط ، وضغط الدم ، والثلاثي الغليسيريدي ، وبروتين C-reactive ، وجلوبولين رابطة الهرمونات الجنسية ، وبجرعات أقل ، فهي تفضل للنساء اللاتي يوجد لديهن مخاطر لجلطات الدم الوريدية ، وارتفاع ضغط الدم ، وارتفاع مستوى الدهون الثلاثية ، والسمنة ، ومتلازمة الأيض ، والسكري ، وتاريخ أمراض المرارة (57).

بينما ينبغي النظر في خيار غير هرموني لتخفيف أعراض الأوعية الحركية لأولئك الذين يحملون مخاطر عالية لأمراض القلب والأوعية الدموية. يبدو أن البروجستيرون المجهري المنشط للفم له آثار جانبية ضعيفة أو لا توجد لها تأثيرات على الدهون.

تم تقييم مخاطر الجلطة في الدم في دراسات مراقبة عدة (ESTHER و E3N ودراسة المليون امرأة) وتبين أن المخاطر كانت أعلى مع MPA من البروجيستيينات الأخرى. يعتبر البروجستيرون المجهري ومشتقات البريجنان محايدان فيما يتعلق بالجلطات في الدم (86).

### **مخاطر وفوائد علاج هرمونات سن اليأس للأمراض القلبية والأوعية الدموية**

ما هو التفكير الحالي حول مخاطر أمراض القلب والأوعية الدموية عند بدء العلاج بالهرمونات؟ إذا كان العمر أقل من 60 عامًا أو داخل 10 سنوات من بدء سن اليأس ، فإن نسبة المنفعة - المخاطر مواتية لعلاج الأعراض والحد من فقدان العظام والكسور.

إذا كان العمر أكبر من 60 عامًا أو مرت أكثر من 10 سنوات على بدء سن اليأس ، تم الإبلاغ عن مخاطر مطلقة أكبر للإصابة بالنوبات القلبية والسكتات الدماغية والجلطات والخرف (85).

ما هو التفكير الحالي حول فوائد علاج هرمونات سن اليأس في علاج أمراض القلب والأوعية الدموية؟ هذا السؤال ما زال يثير الجدل.

**فرضية التوقيت تمت مراجعتها**

استجابةً للنتائج السلبية للتجارب الوقائية وأمراض القلب والأوعية الدموية الرئيسية والثانوية التي استقطبت المشاركين فيها بمتوسط عمر يفوق بمقدار عقدي واحدٍ من العمر الطبيعي لدى النساء اللاتي توقفت فيهن الطمث، تمت إعادة فحص فرضية التوقيت التي اقترحها توماس كلاركسون في أول دراساته على القروء، وذلك ردًا على النتائج التي حصل عليها(89).

بينت بياناته الأولية بأن العلاج بالهرمونات الإستروجينية يمكن أن يمنع أمراض القلب والأوعية الدموية إذا ما بدأ في وقتٍ قريبٍ من وقت انقطاع الحيض عند النساء اللواتي يحملن أوعية دموية سليمة في البداية.

وفي دراسة "WHI"، كانت بعض النتائج متوافقة مع فرضية التوقيت، إذ إن النساء اللواتي تتراوح أعمارهن بين 50 و59 عامًا واللاتي تلقين الهرمونات الإستروجينية لمدة 7.2 عامًا، أظهرت تقليلًا كبيرًا في معدل نوبات القلب الحادة "MI"، وتصلب الشرايين التاجية في نهاية الدراسة، وتقليلًا في معدلات إعادة التوسعية(78).

وكانت دراسة الوقاية من هشاشة العظام الدانمركية "DOPS" مصممة لتقييم تأثير العلاج الهرموني على صحة العظام في النساء اللواتي تقترب من سن انقطاع الطمث أو بعد انقطاع الطمث بفترةٍ قصيرةٍ. وقد أظهرت دراسة مفتوحة ومنهجيةً بها عددٌ من الانتقادات المنصوص عليها مسبقًا، أن نتائج السلامة القلبية والأوعية الدموية المحددة مسبقًا، وهي مجموعة من الوفيات أو المستشفيات بسبب الإصابة بنوبة قلبية أو قصور في القلب، قد تم تخفيضها بنهاية عشر سنواتٍ من العلاج في النساء الموزعات على العلاج الهرموني(90).

في مزيد من الجهود لتأكيد فرضية التوقيت ، تم بدء مبادرتين للتجارب العشوائية المعتمدة على الدواء الوهمي باستخدام نقاط نهاية مرض القلب والأوعية الدموية البديلة للـ CAC وسمك الطبقة الداخلية للشريان السباتي.

قامت دراسة (KEEPS) Kronos Early Estrogen Prevention Study بتقييم صيغتي هرمون الإستروجين ، جرعة أقل من هرمون الأستروجين المجهرى المرتبط بالخيل المستخدم في WHI وإسترايول جلدي بجرعة مماثلة لـ 0.625 CEE ملغ ، كلاهما تم تدويره مع البروجستيرون المجهرى الفموي. في نهاية الدراسة ، لم يختلف تقدم تصلب الشرايين بين مجموعات علاج الهرمونات والمجموعة الوهمية(91).

تقوم تجربة (ELITE) Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol بتقييم الإسترايول الفموي مع البروجستيرون الجهازى لدى النساء اللاتي دخلن سن اليأس بأقل من 6 سنوات وأكثر من 10 سنوات. بعد 5 سنوات من المتابعة ، لم يتقدم سمك الطبقة الداخلية للشريان السباتي بنفس الدرجة في النساء اللاتي بدأن استخدام الإستروجين بعد 6 سنوات من سن اليأس ؛ كانت نقاط نهاية مرض القلب والأوعية الدموية البديلة للـ CAC مماثلة بين مجموعات العلاج(92).

يمكن أن تعكس التباينات في نتائج التجارب الفرق في أعمار المشاركين والصحة الأساسية وجرعة الإستروجين والتحضير وطريقة الإدارة أو التعرض المتزامن للبروجستيرون ، وقد حالت دون توصية بعضهم باستخدام الإستروجين للوقاية من أمراض القلب (3,57,85) في حين يسمح البعض الآخر (13,82) بأن استخدام الهرمونات الإستروجينية المبكرة يمكن أن يوفر فوائد وعائية.

التشابهات في التجارب التي قدمت دليلًا لدعم فرضية التوقيت تتضمن إعطاء تحضيرات الاستروجين الفموية بجرعات مكافئة لـ CEE 0.625 مجم أو أكثر مع تعرض قليل أو لا يشمل البروجيستيوجين، لمدة  $5 \leq$  سنوات، للنساء اللواتي تقل أعمارهن عن 60 عامًا، وتكون قريبة في الوقت من سن اليأس ( $\geq 6$  سنوات)(74).

استنادًا إلى هذه النتائج ، تشير بعض المجموعات - بما في ذلك IMS - إلى إمكانية الوقاية الأولية على الرغم من عدم الموافقة على العلاج الهرموني لهذا الدلالة(82).

## مدة العلاج

تثار أسئلة حول استمرار العلاج الهرموني مع تقدم النساء في العمر أو إعادة بدء العلاج الهرموني إذا عادت أعراض الاوعيه الحركيه بعد الانقطاع(93). للأسف ، يتحدى ندرة التوجيه القائم على الأدلة فيما يتعلق بسلامة الإيقاف وإعادة البدء ، أو الاستمرار في العلاج لفترات طويلة للنساء اللواتي بدأن العلاج الهرموني في وقت اليأس لتخفيف أعراض الاوعيه الحركيه و القدرة على اتخاذ توصيات حاسمة. تسمح بيانات الاتفاق السريري بمواصلة MHT في النساء الصحيات اللواتي تزيد أعمارهن عن 65 عامًا دون وجود موانع بعد مناقشة سنوية للمخاطر المتوقعة والفوائد وإعادة تقييم الحالة الصحية الفردية (57,82-85).

تتضمن التدابير العقلانية تقليل الجرعة والنظر في الاستعدادات الأستروجينية الموضوعية بدلاً من الفموية. إذا تغير ملف السلامة بسبب اعتبارات صحية جديدة ، فقد يكون التغيير إلى علاج غير هرموني لتخفيف الأعراض هو النهج الأكثر حكمة(93).

## اعتبارات للانقطاع المبكر للطمث أو القصور المبكر في الغدة المبيضية

على الرغم من أن 18 عامًا من متابعة WHI لم تظهر زيادة في معدل الوفيات لأي فئة عمرية(75) ، إلا أنه اقترح فائدة في البقاء على قيد الحياة للنساء اللواتي يعانين من الانقطاع المبكر للطمث بسبب إجراء استئصال البلعوم الرحمي والمبيضين بشكل ثنائي.

تم تخفيض معدل الوفيات بنسبة 32% باستخدام CEE-Along (بعد إجراء استئصال الرحم) و BSO في سن الخمسين إلى 59 عامًا ؛ وبالنسبة لأولئك الذين يعانون من BSO <45 عامًا ، تم تخفيض معدل الوفيات بنسبة 40% 80. للنساء اللواتي يعانين من القصور

المبكر في الغدة المبيضية (POI) أو الانقطاع المبكر للطمث ، تتضمن التوصيات العالمية - في حالة عدم وجود موانع أو مخاطر مرتفعة لأمراض القلب والأوعية الدموية أو سرطان الثدي - البدء في العلاج الهرموني بأسرع وقت ممكن بعد التشخيص والاستمرار فيه حتى العمر المتوقع للانقطاع الطبيعي للطمث عندما يمكن إعادة التقييم (99-57,83,94).

معظم الدراسات كشفت عن ارتباط مرض الإنقطاع المبكر للطمث بمخاطر أمراض القلب والأوعية الدموية في منتصف العمر (22,68,100,101) ، حيث يشير بعض الدراسات إلى ارتفاع معدلات المخاطر في هذه الحالة، وعلى سبيل المثال يوضح البحث الطويل الأجل الذي تم إجراؤه في كندا على التقدم في السن، أن النساء اللاتي يعانين من هذا المرض لديهن درجات أعلى من خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية خلال فترة 10 سنوات مقارنة بالنساء اللاتي يصلن إلى سن اليأس بشكل طبيعي في الوقت المتوقع، والتي تتساوى مع نسبة الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية التي تحدث بسبب العمليات الجراحية(102) . ورغم أن معظم الدراسات تدعم هذا الاكتشاف، إلا أن هناك دراسات أخرى لم تتوصل إلى نتيجة مماثلة(103).

وقد أجريت دراسة العشوائية الجينية التي تبين زيادة مخاطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية مثل الرجفان الأذيني وأمراض الشرايين التاجية والقصور القلبي والسكتة الدماغية مع العمر المبكر للولادة وعدد الولادات وبلوغ سن اليأس، ولم توجد أي علاقة بين عمر اليأس وخطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية(104). ويشير هذا البحث إلى ضرورة إجراء المزيد من الدراسات لتحديد مخاطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية وتأكيد التوصيات العملية.

### الوقاية الأولية من أمراض القلب والأوعية الدموية

في السنوات الخمس الماضية، تم تحديث التوصيات المتعلقة بالوقاية الأولية من أمراض القلب والأوعية الدموية عند النساء (11و105,106) ، والتي تشدد على أهمية الفحص الدوري لعوامل الخطر الخاصة بالجنس اللطيف، مع التركيز على المعالم الإنجابية للنساء كما هو موضح في الورقة البيضاء للجمعية الدولية لليأس، وسيكون ذلك مفيدًا للأطباء في الوقت الحالي. وفي المستقبل، سيتم نسج المخاطر الخاصة بالجنس اللطيف في حاسبات المخاطر القياسية المعتمدة لأمراض القلب والأوعية الدموية. ويجب مراقبة الحالة الصحية بشكل دقيق وتعديلها في وقت مبكر بما يتفق مع المعالم المعترف بها.

عوامل القلب والأوعية الدموية هي الاستراتيجيات الرئيسية التي ستخفف على الأقل جزئيًا من الخطر المرتبط بالعوامل الإنجابية المتزايدة التي تسبب خطرًا كبيرًا على القلب. من وجهة نظر نمط الحياة (ممارسة الرياضة واتباع نظام غذائي والسيطرة على الوزن

والتوقف عن التدخين) ، تعتبر التوصيات للوقاية شاملة. بالإضافة إلى هذه الإجراءات ، توصي الجمعية العالمية لصحة القلب بتجنب تناول الكحول والتوتر. من وجهة نظر تقييم وإدارة ضغط الدم والجلوكوز في الدم والكوليسترول في الدم ، فإن توصيات الجمعية العالمية لصحة القلب هي نفس تلك الموجودة في الولايات المتحدة وغيرها من الدول المتقدمة. تتضمن إحدى الاستراتيجيات المعتمدة تشجيع خمس سلوكيات صحية (التغذية السليمة والنشاط البدني والإقلاع عن التبغ والحصول على نوم صحي والتحكم في الوزن) بالإضافة إلى التوصيات بالسيطرة على ثلاثة عوامل خطر: الشحوم في الدم والجلوكوز في الدم وضغط الدم(107).

يشمل مفهوم "صحة القلب المثالية" تحقيق جميع هذه الأهداف(107) . في الولايات المتحدة ، يقل معدل الصحة القلبية المثالية عن 1%. ينخفض عدد الأشخاص الذين يتمتعون بـ 5 مقاييس عند مستويات مثالية مع التقدم في العمر: للمراهقين ، خلال فترة البلوغ ، 45% ؛ في سن العشرينات وثلاثينات العمر ، وهي سنوات الإنجاب ، يصل فقط 32% ، في سن الأربعينيات والخمسينيات ، مرحلة انقطاع الطمث ، يصل فقط 11% ، وبعد سن الستين ، عندما تظهر علامات أمراض القلب ، يصل فقط 4% إلى هذا الهدف(107).

الفوائد المتحققة للسعي نحو الصحة المثالية للجهاز القلبي والوعائي معروفة جيداً. بالإضافة إلى تقليل مخاطر حدوث أحداث أمراض القلب والأوعية الدموية والوفيات بشكل كبير، تدعم الأدلة تقليل مخاطر الإصابة بالسرطان والخرف والأمراض الكلوية النهائية والأمراض الرئوية الانسدادية المزمنة. يمكن للمرء أن يتوقع تحسين الوظائف الإدراكية ونوعية الحياة وزيادة فترة الصحة، وتقليل تكاليف الرعاية الصحية (107).

من منظور عالمي، لا تزال هناك تحديات مقنعة لتحقيق الوقاية من أمراض القلب والأوعية الدموية للجميع. يجب معالجة الظروف النفسية والعرقية والإثنية والاقتصادية والجغرافية والبيئية التي تؤدي إلى عدم المساواة في الوصول إلى الرعاية الطبية ومصادر الصحة الداعمة للصحة القلبية والوعائية (3).

قدمت لجنة The Lancet نظرة عامة على الظروف الخاصة التي يجب مراعاتها في مناطق جغرافية عالمية محددة عند تحديد وتنفيذ استراتيجيات الوقاية(3). الوعي السريري للفروق العرقية والإثنية في عوامل خطر أمراض القلب والوقاية منها في بلد العناية الصحية هو خطوة أساسية لتحقيق الرعاية الفعالة (108).

تشمل التوصيات النهائية لجنة The Lancet:

(1) سد الفجوة المعرفية باستخدام تجارب سريرية مدعومة بشكل مناسب وأنظمة المراقبة الصحية؛

(2) تعزيز الوعي بأمراض القلب والأوعية الدموية في النساء من خلال التعليم.

(3) استهداف عوامل الخطر الجنسية المعترف بها بشكل جيد والمجهولة بشكل غير كافي من خلال الفحص والكشف المبكر والتدخل المبكر.

(4) تعزيز أنظمة الرعاية الصحية وإشراك المهنيين في الرعاية الصحية.

### نقاط مهمة:

• يرتبط عدد متزايد من مراحل الإنجاب بزيادة مخاطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية في النساء.

• سيساعد تطوير قائمة بمراحل الإنجاب التي ترتبط بزيادة مخاطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية الممارسين على استخلاص التاريخ المناسب من مرضاهم، وزيادة المراقبة لمخاطر الإصابة التقليدية بأمراض القلب والأوعية الدموية، وتوصية بالإجراءات الوقائية المناسبة.

• يزيد اعتماد مراحل معينة من الإنجاب كمخاطر لأمراض القلب والأوعية الدموية المضمنة في حسابات المخاطر الرسمية من الوعي العام ويثبت أهميتها.

• تطبيق تدابير وقائية في وقت مبكر عندما يتم تحديد مرحلة الإنجاب لأول مرة من المتوقع أن يحسّن نتائج أمراض القلب والأوعية الدموية.

• تعزيز التدابير الوقائية في كل زيارة سريرية سيعزز الوعي بأمراض القلب والأوعية الدموية لدى النساء ويشجع الجهود الوقائية.

**تقارير النزاعات المحتملة للمصالح:** يشير الكاتب إلى خدمته على مجلس المراقبة والسلامة لشركة ICON Clinical Research نيابةً عن Mithra Pharmaceuticals.

يتحمل الكاتب بمفرده مسؤولية محتوى وكتابة الورقة البحثية.

**مصدر التمويل:** لا يوجد.

## المراجع

1. World Heart Federation. What is cardiovascular disease? Available at <https://world-heart-federation.org/what-is-cvd/>; accessed 6/24/23.
2. World Heart Federation. Women & CVD. Available at <https://world-heart-federation.org/what-we-do/women-cvd/>; accessed 6/24/23.
3. Vogel B, Acevedo M, Appelman Y, et al. The Lancet women and cardiovascular disease Commission: reducing the global burden by 2030. *Lancet*. 2021 Jun 19;397(10292):2385-2438. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00684-X.
4. Wenger NK, Lloyd-Jones DM, Elkind MSV, et al. American Heart Association. Call to Action for Cardiovascular Disease in Women: Epidemiology, Awareness, Access, and Delivery of Equitable Health Care: A Presidential Advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2022 Jun 7;145(23): e1059-e1071. doi: 10.1161/CIR.0000000000001071.
5. Mosca L, Linfante AH, Benjamin EJ, et al. National study of physician awareness and adherence to cardiovascular disease prevention guidelines. *Circulation*. 2005 Feb 1;111(4):499-510. doi: 10.1161/01.CIR.0000154568.43333.82.
6. Leifheit-Limson EC, D'Onofrio G, Daneshvar M, et al. Sex Differences in Cardiac Risk Factors, Perceived Risk, and Health Care Provider Discussion of Risk and Risk Modification Among Young Patients with Acute Myocardial Infarction: The VIRGO Study. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Nov 3;66(18):1949-1957. doi: 10.1016/j.jacc.2015.08.859.
7. Cushman M, Shay CM, Howard VJ, et al. American Heart Association. Ten-Year Differences in Women's Awareness Related to Coronary Heart Disease: Results of the 2019 American Heart Association National Survey: A Special Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2021 Feb 16;143(7): e239-e248. doi: 10.1161/CIR.0000000000000907.
8. Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, et al. Acute myocardial infarction in women. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016; 133:916–947.
9. Stuenkel CA. Do we have new preventive strategies for optimizing cardiovascular health in women? *Climacteric*. 2019 Apr;22(2):133-139. doi: 10.1080/13697137.2018.1561665.

10. Aggarwal NR, Patel HN, Mehta LS, et al. Sex Differences in Ischemic Heart Disease: Advances, Obstacles, and Next Steps. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2018 Feb;11(2): e004437. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.117.004437.
11. Agarwala A, Michos ED, Samad Z, et al. The Use of Sex-Specific Factors in the Assessment of Women's Cardiovascular Risk. *Circulation*. 2020 Feb 18;141(7):592-599. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043429.
12. Elder P, Sharma G, Gulati M, Michos ED. Identification of female-specific risk enhancers throughout the lifespan of women to improve cardiovascular disease prevention. *Am J Prev Cardiol*. 2020 Jun 6; 2:100028. doi: 10.1016/j.ajpc.2020.100028.
13. Maas AHEM, Rosano G, Cifkova R, et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. *Eur Heart J*. 2021 Mar 7;42(10):967-984. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1044. Erratum in: *Eur Heart J*. 2022 Jul 1;43(25):2372.
14. O'Kelly AC, Michos ED, Shufelt CL, et al. Pregnancy and Reproductive Risk Factors for Cardiovascular Disease in Women. *Circ Res*. 2022 Feb 18;130(4):652-672. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319895.
15. Kim C, Catov J, Schreiner PJ, et al. Women's Reproductive Milestones and Cardiovascular Disease Risk: A Review of Reports and Opportunities from the CARDIA Study. *J Am Heart Assoc*. 2023 Mar 7;12(5): e028132. doi: 10.1161/JAHA.122.028132.
16. Nappi RE, Chedraui P, Lambrinoudaki I, Simoncini T. Menopause 1. Menopause: a cardiometabolic transition. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10:442-456.
17. Roeters van Lennep JE, Tokgözoğlu LS, Badimon L, et al. Women, lipids, and atherosclerotic cardiovascular disease: a call to action from the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2023 Aug 23: ehad472. doi: 10.1093/eurheartj/ehad472.
18. Xiao B, Velez Edwards DR, Lucas A, et al. Regeneron Genetics Center. Inference of Causal Relationships Between Genetic Risk Factors for Cardiometabolic Phenotypes and Female-Specific Health Conditions. *J Am Heart Assoc*. 2023 Mar 7;12(5): e026561. doi: 10.1161/JAHA.121.026561.
19. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines.

- Circulation. 2019 Jun 18;139(25): e1082-e1143. doi: 10.1161/CIR.0000000000000625.  
Erratum in: Circulation. 2019 Jun 18;139(25): e1182-e1186.
20. ACOG Committee Opinion No. 651: Menstruation in Girls and Adolescents: Using the Menstrual Cycle as a Vital Sign. *Obstet Gynecol*. 2015 Dec;126(6): e143-e146. doi: 10.1097/AOG.0000000000001215.
  21. Ley SH, Li Y, Tobias DK, et al. Duration of Reproductive Life Span, Age at Menarche, and Age at Menopause Are Associated with Risk of Cardiovascular Disease in Women. *J Am Heart Assoc*. 2017 Nov 2;6(11): e006713. doi: 10.1161/JAHA.117.006713.
  22. Okoth K, Chandan JS, Marshall T, et al. Association between the reproductive health of young women and cardiovascular disease in later life: umbrella review. *BMJ*. 2020 Oct 7;371:m3502. doi: 10.1136/bmj.m3502. Erratum in: *BMJ*. 2020 Oct 14;371:m3963.
  23. Wang YX, Arvizu M, Rich-Edwards JW, et al. Menstrual cycle regularity and length across the reproductive lifespan and risk of premature mortality: prospective cohort study. *BMJ*. 2020 Sep 30;371:m3464. doi: 10.1136/bmj.m3464.
  24. Osibogun O, Ogunmoroti O, Michos ED. Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: Opportunities for cardiovascular disease prevention. *Trends Cardiovasc Med*. 2020 Oct;30(7):399-404. doi: 10.1016/j.tcm.2019.08.010.
  25. Zhang J, Xu JH, Qu QQ, Zhong GQ. Risk of Cardiovascular and Cerebrovascular Events in Polycystic Ovarian Syndrome Women: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Front Cardiovasc Med*. 2020 Nov 12; 7:552421. doi: 10.3389/fcvm.2020.552421.
  26. Cardiovascular Risk Across the Lifespan for Polycystic Ovary Syndrome Workshop, October 22, 2021 <https://www.nhlbi.nih.gov/events/2021/cardiovascular-risk-across-lifespan-polycystic-ovary-syndrome-workshop>. Accessed 26 Jun 2023.
  27. Teede HJ, Thien Tay C, Laven JJE, et al. Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2023 Aug 15: dgad463. doi: 10.1210/clinem/dgad463
  28. Shufelt CL, Torbati T, Dutra E. Hypothalamic Amenorrhea and the Long-Term Health Consequences. *Semin Reprod Med*. 2017 May;35(3):256-262. doi: 10.1055/s-0037-1603581.
  29. Kuehn BM. Rising Heart Risks for Young Women Linked to Low Estrogen. *Circulation*. 2019 Jan 22;139(4):549-550. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038754.

30. Kaplan JR, Manuck SB, Anthony MS, Clarkson TB. Premenopausal social status and hormone exposure predict postmenopausal atherosclerosis in female monkeys. *Obstet Gynecol.* 2002; 99:381–8.
31. Bairey Merz CN, Berga S, Cook-Weins G, et al. OR19-6 Functional Hypothalamic Amenorrhea and Preclinical Cardiovascular Disease. *J Endocr Soc.* 2022 Nov 1;6(Suppl 1): A249. doi: 10.1210/jendso/bvac150.512.
32. Johansson T, Fowler P, Ek WE, et al. Oral Contraceptives, Hormone Replacement Therapy, and Stroke Risk. *Stroke.* 2022 Oct;53(10):3107-3115. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.038659.
33. US Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016 (US MEC). Source: [Division of Reproductive Health, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion.](#) Last Reviewed: March 27, 2023. [https://www.cdc.gov/reproductivehealth/contraception/mmwr/mec/appendixD.html#mec\\_personal](https://www.cdc.gov/reproductivehealth/contraception/mmwr/mec/appendixD.html#mec_personal). Accessed 6 Sept 2023.
34. Fabunmi OA, Dlodla PV, Nkambule BB. Investigating cardiovascular risk in premenopausal women on oral contraceptives: Systematic review with meta-analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2023 Apr 25; 10:1127104. doi: 10.3389/fcvm.2023.1127104.
35. UpToDate. Combined estrogen-progestin contraception: Side effects and health concerns. Last updated 27 Mar 2023. [https://www.uptodate.com/contents/combined-estrogen-progestin-contraception-side-effects-and-health-concerns/print?search=risks%20and%20benefit%20of%20progestogens%20in%20oral%20contraceptives&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/combined-estrogen-progestin-contraception-side-effects-and-health-concerns/print?search=risks%20and%20benefit%20of%20progestogens%20in%20oral%20contraceptives&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2). Accessed 6 Sep 2023.
36. Barsky L, Shufelt C, Lauzon M, et al. Prior Oral Contraceptive Use and Longer-Term Mortality Outcomes in Women with Suspected Ischemic Heart Disease. *J Womens Health (Larchmt).* 2021 Mar;30(3):377-384. doi: 10.1089/jwh.2020.8743.
37. Farland LV, Wang YX, Gaskins AJ, et al. Infertility and Risk of Cardiovascular Disease: A Prospective Cohort Study. *J Am Heart Assoc.* 2023 Mar 7;12(5): e027755. doi: 10.1161/JAHA.122.027755.
38. Lau ES, Wang D, Roberts M, et al. Infertility and Risk of Heart Failure in the Women's Health Initiative. *J Am Coll Cardiol.* 2022 Apr 26;79(16):1594-1603. doi: 10.1016/j.jacc.2022.02.020.
39. Zahid S, Hashem A, Minhas AS, et al. Cardiovascular Complications During Delivery Admissions Associated with Assisted Reproductive Technology (from a National

- Inpatient Sample Analysis 2008 to 2019). *Am J Cardiol.* 2023 Jan 1; 186:126-134. doi: 10.1016/j.amjcard.2022.08.037.
40. Brown HL, Warner JJ, Gianos E, et al. American Heart Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. Promoting Risk Identification and Reduction of Cardiovascular Disease in Women Through Collaboration with Obstetricians and Gynecologists: A Presidential Advisory from the American Heart Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Circulation.* 2018 Jun 12;137(24): e843-e852. doi: 10.1161/CIR.0000000000000582.
  41. Hauspurg A, Ying W, Hubel CA, et al. Adverse pregnancy outcomes and future maternal cardiovascular disease. *Clin Cardiol.* 2018 Feb;41(2):239-246. doi: 10.1002/clc.22887.
  42. Stuart JJ, Tanz LJ, Rimm EB, et al. Cardiovascular Risk Factors Mediate the Long-Term Maternal Risk Associated with Hypertensive Disorders of Pregnancy. *J Am Coll Cardiol.* 2022 May 17;79(19):1901-1913. doi: 10.1016/j.jacc.2022.03.335.
  43. Rayes B, Ardissino M, Slob EAW, et al. Association of Hypertensive Disorders of Pregnancy with Future Cardiovascular Disease. *JAMA Netw Open.* 2023 Feb 1;6(2): e230034. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.0034.
  44. Khan SS, Brewer LC, Canobbio MM, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Hypertension; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Peripheral Vascular Disease; and Stroke Council. Optimizing Prepregnancy Cardiovascular Health to Improve Outcomes in Pregnant and Postpartum Individuals and Offspring: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2023 Feb 14;147(7): e76-e91. doi: 10.1161/CIR.0000000000001124.
  45. Yang L, Huang C, Zhao M, et al. Maternal hypertensive disorders during pregnancy and the risk of offspring diabetes mellitus in childhood, adolescence, and early adulthood: a nationwide population-based cohort study. *BMC Med.* 2023 Feb 16;21(1):59. doi: 10.1186/s12916-023-02762-5.
  46. Mehta LS, Warnes CA, Bradley E, et al. American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Stroke Council. Cardiovascular Considerations in Caring for Pregnant Patients: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2020 Jun 9;141(23): e884-e903. doi:

- 10.1161/CIR.0000000000000772. Erratum in: *Circulation*. 2020 Jun 9;141(23): e904. Erratum in: *Circulation*. 2021 Mar 23;143(12): e792-e793.
47. Parikh NI, Gonzalez JM, Anderson CAM, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and the Stroke Council. Adverse Pregnancy Outcomes and Cardiovascular Disease Risk: Unique Opportunities for Cardiovascular Disease Prevention in Women: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021 May 4;143(18): e902-e916. doi: 10.1161/CIR.0000000000000961.
48. Jowell AR, Sarma AA, Gulati M, et al. Interventions to Mitigate Risk of Cardiovascular Disease After Adverse Pregnancy Outcomes: A Review. *JAMA Cardiol*. 2022 Mar 1;7(3):346-355. doi: 10.1001/jamacardio.2021.4391. Erratum in: *JAMA Cardiol*. 2023 Jun 14.
49. Graves CR, Woldemichael RM, Davis SF. Cardio-Obstetrics: Moving Beyond Programming to Action. *J Am Heart Assoc*. 2023 Mar 7;12(5): e028141. doi: 10.1161/JAHA.122.028141.
50. Mehta LS, Watson KE, Barac A, et al. American Heart Association Cardiovascular Disease in Women and Special Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Cardiovascular Disease and Breast Cancer: Where These Entities Intersect: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2018 Feb 20;137(8): e30-e66. doi: 10.1161/CIR.0000000000000556. Erratum in: *Circulation*. 2019 Aug 27;140(9): e543.
51. KC M, Fan J, Hyslop T, et al. Relative Burden of Cancer and Noncancer Mortality Among Long-Term Survivors of Breast, Prostate, and Colorectal Cancer in the US. *JAMA Netw Open*. 2023 Jul 3;6(7): e2323115. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.23115.
52. Khosrow-Khavar F, Filion KB, Bouganim N, et al. Aromatase Inhibitors and the Risk of Cardiovascular Outcomes in Women with Breast Cancer: A Population-Based Cohort Study. *Circulation*. 2020 Feb 18;141(7):549-559. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044750.
53. Barish R, Lynce F, Unger K, Barac A. Management of Cardiovascular Disease in Women with Breast Cancer. *Circulation*. 2019 Feb 19;139(8):1110-1120. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039371.

54. Carlson LE, Watt GP, Tonorezos ES, et al. WECARE Study Collaborative Group. Coronary Artery Disease in Young Women After Radiation Therapy for Breast Cancer: The WECARE Study. *JACC CardioOncol.* 2021 Sep 21;3(3):381-392. doi: 10.1016/j.jacc.2021.07.008.
55. Jacobs JE, L'Hoyes W, Lauwens L, et al. Mortality and Major Adverse Cardiac Events in Patients with Breast Cancer Receiving Radiotherapy: The First Decade. *J Am Heart Assoc.* 2023 Apr 18;12(8): e027855. doi: 10.1161/JAHA.122.027855.
56. Okwuosa TM, Morgans A, Rhee JW, et al. American Heart Association Cardio-Oncology Subcommittee of the Council on Clinical Cardiology and the Council on Genomic and Precision Medicine; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; and Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. Impact of Hormonal Therapies for Treatment of Hormone-Dependent Cancers (Breast and Prostate) on the Cardiovascular System: Effects and Modifications: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med.* 2021 Jun;14(3): e000082. doi: 10.1161/HCG.0000000000000082.
57. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, et al. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Nov;100(11):3975-4011. doi: 10.1210/jc.2015-2236.
58. El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, et al. American Heart Association Prevention Science Committee of the Council on Epidemiology and Prevention; and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Menopause Transition and Cardiovascular Disease Risk: Implications for Timing of Early Prevention: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2020 Dec 22;142(25): e506-e532. doi: 10.1161/CIR.0000000000000912.
59. Tepper PG, Brooks MM, Randolph JF Jr, et al. Characterizing the trajectories of vasomotor symptoms across the menopausal transition. *Menopause.* 2016 Oct;23(10):1067-74. doi: 10.1097/GME.0000000000000676.
60. Choi HR, Chang Y, Kim Y, et al. Ideal Cardiovascular Health Metrics and Risk of Incident Early-Onset Vasomotor Symptoms Among Premenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Aug 18;107(9):2666-2673. doi: 10.1210/clinem/dgac327.
61. Thurston RC. Vasomotor symptoms: natural history, physiology, and links with cardiovascular health. *Climacteric.* 2018 Apr;21(2):96-100. doi: 10.1080/13697137.2018.1430131.

62. Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, et al. Vasomotor menopausal symptoms and risk of cardiovascular disease: a pooled analysis of six prospective studies. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Dec;223(6): 898.e1-898.e16. doi: 10.1016/j.ajog.2020.06.039.
63. Thurston RC, Aslanidou Vlachos HE, Derby CA, et al. Menopausal Vasomotor Symptoms and Risk of Incident Cardiovascular Disease Events in SWAN. *J Am Heart Assoc*. 2021 Feb 2;10(3): e017416. doi: 10.1161/JAHA.120.017416.
64. Cortés YI, Conant R, Catov JM, et al. Impact of nulliparity, hypertensive disorders of pregnancy, and gestational diabetes on vasomotor symptoms in midlife women. *Menopause*. 2020 Dec;27(12):1363-1370. doi: 10.1097/GME.0000000000001628.
65. Faubion SS, King A, Kattah AG, et al. Hypertensive disorders of pregnancy and menopausal symptoms: a cross-sectional study from the data registry on experiences of aging, menopause, and sexuality. *Menopause*. 2020 Aug 17;28(1):25-31. doi: 10.1097/GME.0000000000001638.
66. Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, et al. Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Public Health*. 2019 Nov;4(11): e553-e564. doi: 10.1016/S2468-2667(19)30155-0.
67. Mishra SR, Chung HF, Waller M, Mishra GD. Duration of estrogen exposure during reproductive years, age at menarche and age at menopause, and risk of cardiovascular disease events, all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2021 Apr;128(5):809-821. doi: 10.1111/1471-0528.16524.
68. Honigberg MC, Zekavat SM, Aragam K, et al. Association of Premature Natural and Surgical Menopause with Incident Cardiovascular Disease. *JAMA*. 2019 Dec 24;322(24):2411-2421. doi: 10.1001/jama.2019.19191.
69. Hall PS, Nah G, Howard BV, et al. Reproductive Factors and Incidence of Heart Failure Hospitalization in the Women's Health Initiative. *J Am Coll Cardiol*. 2017 May 23;69(20):2517-2526. doi: 10.1016/j.jacc.2017.03.557.
70. Appiah D, Winters SJ, Hornung CA. Bilateral oophorectomy and the risk of incident diabetes in postmenopausal women. *Diabetes Care*. 2014;37(3):725-33. doi: 10.2337/dc13-1986.
71. Manson JE, Woodruff TK. Reproductive Health as a Marker of Subsequent Cardiovascular Disease: The Role of Estrogen. *JAMA Cardiol*. 2016 Oct 1;1(7):776-777. doi: 10.1001/jamacardio.2016.2662.

72. Laven JSE. Genetics of Menopause and Primary Ovarian Insufficiency: Time for a Paradigm Shift? *Semin Reprod Med.* 2020 Sep;38(4-05):256-262. doi: 10.1055/s-0040-1721796.
73. Zhu D, Chung HF, Pandeya N, et al. Premenopausal cardiovascular disease and age at natural menopause: a pooled analysis of over 170,000 women. *Eur J Epidemiol.* 2019 Mar;34(3):235-246. doi: 10.1007/s10654-019-00490-w.
74. Stuenkel CA. Menopausal Hormone Therapy and the Role of Estrogen. *Clin Obstet Gynecol.* 2021 Dec 1;64(4):757-771. doi: 10.1097/GRF.0000000000000648.
75. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *JAMA.* 1995 Jan 18;273(3):199-208. Erratum in: *JAMA* 1995 Dec 6;274(21):1676.
76. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA.* 1998 Aug 19;280(7):605-13. doi: 10.1001/jama.280.7.605.
77. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA.* 2007 Apr 4;297(13):1465-77. doi: 10.1001/jama.297.13.1465. Erratum in: *JAMA.* 2008 Mar 26;299(12):1426.
78. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended post stopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA.* 2013 Oct 2;310(13):1353-68. doi: 10.1001/jama.2013.278040.
79. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, et al. WHI Investigators. Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA.* 2017 Sep 12;318(10):927-938. doi: 10.1001/jama.2017.11217.
80. Manson JE, Aragaki AK, Bassuk SS, et al. WHI Investigators. Menopausal Estrogen-Alone Therapy and Health Outcomes in Women with and Without Bilateral Oophorectomy: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2019 Sep 17;171(6):406-414. doi: 10.7326/M19-0274.
81. Zhang GQ, Chen JL, Luo Y, et al. Menopausal hormone therapy and women's health: An umbrella review. *PLoS Medicine.* 2021;18(8): e1003731.

82. Baber RJ, Panay N, Fenton A. 2016 IMS (International Menopause Society) recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016; 19:109-150. doi: 10.3109/13697137.2015.1129166.
83. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Guideline on menopause— Diagnosis and management. Published 12 November 2015; updated 5 December 2019). Available at [www.nice.org.uk/guidance/ng23](http://www.nice.org.uk/guidance/ng23).
84. ACOG Practice Bulletin No. 141: management of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol.* 2014 Jan;123(1):202-216. doi: 10.1097/01.AOG.0000441353.20693.78. Erratum in: *Obstet Gynecol.* 2016 Jan;127(1):166. Erratum in: *Obstet Gynecol.* 2018 Mar;131(3):604.
85. “The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society” Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2022 Jul 1;29(7):767-794. doi: 10.1097/GME.0000000000002028.
86. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 2007;115:840.
87. Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:340.
88. Sweetland S, Beral V, Balkwill A, et al. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *J Thromb Haemost* 2012;10:2277.
89. Clarkson TB, Melendez GC, Appt SE. Timing hypothesis for postmenopausal hormone therapy: its origin, current status, and future. *Menopause* 2013;20:342-353.
90. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ* 2012;345:e6409.
91. Harman SM, Black DM, Naftolin F, et al. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women. *Ann Intern Med* 2014;161:249–260.
92. Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, et al. for the ELITE Research Group. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *N Engl J Med* 2016;374:1221–1230.

93. Stuenkel CA. Managing menopausal vasomotor symptoms in older women. *Maturitas*. 2021 Jan; 143:36-40. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.08.005.
94. Committee Opinion No. 698: Hormone Therapy in Primary Ovarian Insufficiency. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2017 May;129(5): e134-e141. doi: 10.1097/AOG.0000000000002044.
95. Neves-e-Castro M, Birkhauser M, Samsioe G, et al. EMAS position statement: The ten-point guide to the integral management of menopausal health. *Maturitas* 2015; 81:88-92. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.02.003.
96. Webber L, Davies M, Anderson R, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod*. 2016 May;31(5):926-937.
97. Panay N, Anderson R, Nappi R, et al. Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society white paper. *Climacteric*. 2020;23(5):426-446.
98. Stuenkel CA, Gompel A, Davis SR, et al. Approach to the Patient with New-Onset Secondary Amenorrhea: Is This Primary Ovarian Insufficiency? *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Feb 17;107(3):825-835. doi: 10.1210/clinem/dgab766.
99. Stuenkel CA, Gompel A. Primary Ovarian Insufficiency. *N Engl J Med*. 2023 Jan 12;388(2):154-163. doi: 10.1056/NEJMc2116488.
100. Liu J, Jin X, Liu W, et al. The risk of long-term cardiometabolic disease in women with premature or early menopause: A systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2023 Mar 21; 10:1131251. doi: 10.3389/fcvm.2023.1131251.
101. Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, et al. Type of menopause, age of menopause and variations in the risk of incident cardiovascular disease: pooled analysis of individual data from 10 international studies. *Hum Reprod*. 2020 Aug 1;35(8):1933-1943. doi: 10.1093/humrep/deaa124.
102. Price MA, Alvarado BF, Rosendaal NTA, et al. Early and surgical menopause associated with higher Framingham Risk Scores for cardiovascular disease in the Canadian Longitudinal Study on Aging. *Menopause* 2021 Jan 428(5):484-490.
103. Gunning MN, Meun C, van Rijn BB, et al. CREW consortium. The cardiovascular risk profile of middle age women previously diagnosed with premature ovarian insufficiency: A case-control study. *PLoS One*. 2020; 71 Mar 5;15(3): e0229576. doi: 10.1371/journal.pone.0229576.
104. Ardissino M, Slob EAW, Carter P, et al. Sex-Specific Reproductive Factors Augment Cardiovascular Disease Risk in Women: A Mendelian Randomization Study. *J Am Heart Assoc*. 2023 Mar 7;12(5): e027933. doi: 10.1161/JAHA.122.027933.

- 105.** Cho L, Davis M, Elgendy I, et al. ACC CVD Women’s Committee Members. Summary of Updated Recommendations for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020 May 26;75(20):2602-2618. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.060.
- 106.** Ivey SL, Hanley HR, Taylor C, et al. Right Care Women's Cardiovascular Writing Group. Early identification and treatment of women's cardiovascular risk factors prevents cardiovascular disease, saves lives, and protects future generations: Policy recommendations and take action plan utilizing policy levers. *Clin Cardiol*. 2022 Nov;45(11):1100-1106. doi: 10.1002/clc.23921.
- 107.** Lloyd-Jones DM, Allen NB, Anderson CAM, et al. American Heart Association. Life's Essential 8: Updating and Enhancing the American Heart Association's Construct of Cardiovascular Health: A Presidential Advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2022 Aug 2;146(5): e18-e43. doi: 10.1161/CIR.0000000000001078.
- 108.** Mehta LS, Velarde GP, Lewey J, et al. American Heart Association Cardiovascular Disease and Stroke in Women and Underrepresented Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Hypertension; Council on Lifelong Congenital Heart Disease and Heart Health in the Young; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Peripheral Vascular Disease; and Stroke Council. Cardiovascular Disease Risk Factors in Women: The Impact of Race and Ethnicity: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2023 May 9;147(19):1471-1487. doi: 10.1161/CIR.0000000000001139.

**الجدول 1.** العوامل الإنجابية المساهمة في خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية لدى النساء.

دورة شهرية

دورة شهرية غير منتظمة / عدم انتظام الدورة الشهرية

البلوغ المبكر

متلازمة المبايض المتعددة الكيسات

عدم الإنتظام الهيبوثالامي

منع الحمل بالهرمونات

علاج العقم / الخصوبة

نتائج الحمل السلبية

ارتفاع ضغط الدم أثناء الحمل

ارتفاع ضغط الدم أثناء الحمل

السكري الحملي

الإجهاد العرضي

ولادة ميتة

انفصال المشيمة

ولادة مبكرة

ولادة جنين خفيف الوزن

صغر الجنين مقارنة بعمر الحمل

التواتر الأخير (> 1 أو ≤ 5)

سرطان الثدي

العلاج الكيميائي

علاج الإشعاع

علاج الهرمونات

سن اليأس

متلازمة التمثيل الغذائي

أعراض الأوعية الدموية

انخفاض عمر الإنجاب

اليأس المبكر و العجز المبكر للمبايض

علاج هرمونات سن اليأس

الجدول 2. المراحل الإنجابية ومخاطر أمراض القلب والأوعية الدموية لدى النساء

زيادة في المخاطر	النتيجة القلبية المركبة	أمراض القلب الناجمة عن عدم وصول الدم إلى القلب	السكتة الدماغية	القصور القلبي
ثلاث اضعاف				الارتفاع متكرر في ضغط الدم والبروتين في البول خلال فترة الحمل والولادة
ضعفين	ارتفاع في ضغط الدم والبروتين في البول خلال فترة الحمل والولادة- وفاة الطفل الوليد ، ولادة مبكرة	ارتفاع في ضغط الدم والبروتين في البول خلال فترة الحمل والولادة- ارتفاع متكرر في ضغط الدم والبروتين في البول خلال فترة الحمل والولادة- ولادة مبكرة- السكري الحلمي	موانع الحمل المركبه - ارتفاع في ضغط الدم والبروتين في البول خلال فترة الحمل والولادة- ارتفاع متكرر في ضغط الدم والبروتين في البول خلال فترة الحمل والولادة	
1.5-1.9 اضعاف	ارتفاع ضغط الدم الحلمي- تفكك المشيمة الرحمية عدم كفاية المبيض المبكر- السكري الحلمي	موانع الحمل المركبه- سن اليأس المبكر- عدم كفاية المبيض المبكر- اجهاض متكرر	موانع الحمل المركبه- الارتفاع متكرر في ضغط الدم والبروتين في البول خلال فترة الحمل والولادة- السكري الحلمي	
أقل من 1.5 ضعف	بلوغ مبكر- متلازمة تكيس المبايض- بلوغ سن اليأس المبكر .	اجهاض - متلازمة تكيس المبايض- ولادة مبكرة- اعراض سن اليأس	عدم كفاية المبيض المبكر	
منخفض	الرضاعة الطبيعية الطويلة			

COCs ، وتعني الموانع الشفوية المركبة ؛ POI ، وتعني النقص المبكر في القدرة المبيضية ؛ PCOS ، وتعني متلازمة تكيس المبايض. تم أخذ البيانات من Okoth K ، وآخرون ، BMJ 2020 أكتوبر 7 ، الجدول 1 ، النتائج الملخصة والنص 22.